ПАТОЛОГИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А., Друк И. В., Конев В. П., Чиндарева О. И., Живилова Л. А., Логинова Е. Н., Ткаченко Т. В.

В статье рассмотрены различные аспекты патологии аорты при дисплазии соединительной ткани, обсуждены подходы диагностики и лечения расширения аорты при данном состоянии.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 80–90
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-80-90

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, расширение аорты, эхокардиография.

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

Нечаева Г. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, Семенова Е. В. — соискатель кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, врач клиники, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Друк И. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Конев В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой судебной медицины, правоведения, Чиндарева О. И. — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Живилова Л. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Логинова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Ткаченко Т. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): profnechaeva@yandex.ru

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, СМ — синдром Марфана, СЭД — синдром Элерса-Данло, ВКМ — внеклеточный матрикс, ВДГК — воронкообразная деформация грудной клетки, НДСТ — недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани, FBN1 — фибриллин-1, TGF-β — трансформирующий фактор роста, СТ — соединительная ткань, РКА — расширение корня аорты, РГ ОГК — рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ — эхокардиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФК АоК — фиброзное кольцо аортального клапана, СТГ — синотубулярное соединение/гребень, ДКА — диаметр корня аорты, ДДКА — должный диаметр корня аорты, ППТ — площадь поверхности тела пациента, АРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АПФ — ангиотензин превращающий фермент, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рукопись получена 08.02.2018
Рецензия получена 12.02.2018
Принята к публикации 21.02.2018

PATHOLOGY OF THORACIC AORTA IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS

Nechaeva G. I., Semenova E. V., Semenkin A. A., Druk I. V., Konev V. P., Chindareva O. I., Zhivilova L. A., Loginova E. N., Tkachenko T. V.

The article is focused on a variety of aspects of aortic pathology in connective tissue dysplasias; approaches discussed to diagnostics and management of aortic dilation in dysplasias.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 80–90
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-80-90

Key words: connective tissue dysplasia, aortic dilation, echocardiography.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health, Omsk, Russia.

Эпидемиология патологии аорты

Заболевания аорты представлены широким спектром приобретенных и наследственных состояний различных ее отделов [1, 2]. Патология аорты входит в двадцатку в списке ведущих причин смертельных исходов [3].

Значительный вклад в структуру патологии аорты вносят расширение, аневризмы, разрывы и расслоения сосуда. Выделяют расширения грудного (корня, восходящего ее отдела, дуги) и брюшного отделов аорты [2]. Заболеваемость аневризмами грудной аорты составляет приблизительно 10,4 на 100000 чел. в год [4]. Случаи расслоений грудной аорты имеют постоянную тенденцию к росту. Исследования LeMaire SA, Russell L (2011) установили, что расслоение грудной аорты встречается в 3-4 случаев на 100000 человек в год и ассоциировано с высоким риском смерти [5]. Согласно имеющимся в литературе данным расслоение и разрыв аорты составляют 1-2% случаев всех смертей в промышленно развитых странах [6]. Проект Global Burden Disease (2010) продемонстрировал, что смертность от аневризм и расслоений аорты с 1999 по 2009гг возросла с 2,49 на 100000 до 2,78 на 100000 населения, при этом отмечается увеличение смертности в возрастных группах до 45 лет, особенно, среди мужчин [7].

Синдромное расширение аорты

Расширение аорты встречается при многих заболеваниях с поражением сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, пороки и аномалии развития сердца, наследственные нарушения соединительной ткани и т.д. По современным данным, в 20-25% случаев аневризм и расслоений грудной аорты — это результат генетической предрасположенности, практически во всех случаях объясняющий патологию среди молодых лиц [8-10]. Генетически детерминиро-

ванное состояние, возникающее вследствие нарушения метаболизма соединительной ткани, характеризующееся нарушением структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) и приводящее к формированию прогрессирующих морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов называют дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Среди широкого спектра полиорганных и полисистемных клинических проявлений при ДСТ именно кардиоваскулярная патология и, в первую очередь, патология грудной аорты, определяет трудоспособность и жизненный прогноз [11]. Асимптомность течения изменений и отсутствие клинических признаков вплоть до развития острого аортального синдрома способствует поздней диагностике расширения корня аорты [1, 2]. У пациентов с синдромными формами ДСТ аортальные осложнения являются ведущей причиной смертности [12, 13].

Дифференцированные (синдромные) формы ДСТ характеризуются редкой встречаемостью, более четкой клинической картиной, установленными генными и биохимическими дефектами, определенным типом наследования, относительно невысокой распространенностью в популяции [14]. Наиболее часто расширение аорты встречается при следующих дифференцированных формах ДСТ: синдром Марфана (СМ), синдром Лойса-Дитца, синдром аневризмы-остеоартрита, синдром доминантной артериальной извитости, синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез [15]. При СМ расширение аорты встречается в 60-80% случаев [1, 16]. Согласно Détaint, et al., к возрасту 60 лет практически у 100% пациентов с СМ развивается различной степени расширение аорты и ¾ этих пациентов подвергаются протезированию аорты [17]. По современным представлениям сердечно-сосудистая патология является причиной около 90% преждевременных смертей пациентов с СМ [18]. В США расслоения и разрывы аорты при СМ и близких ему состояниях являются причиной смерти в 50 тыс. случаев в год [19].

Несиндромное расширение корня аорты

По результатам анализа международного регистра пациентов с диссекцией аорты было выявлено, что у пациентов младше 40 лет лишь в 50% случаев имеется подтвержденный генный дефект, у оставшейся половины молодых людей объяснить причину изменений аорты и дальнейшей диссекции в генетическом плане не удается [20]. В этом регистре у молодых пациентов часто выявлялась значимая проксимальная дилатация аорты даже при отсутствии СМ. Смертность от расслоения аорты этих пациентов оказалась неожиданно высокой, схожей с пациентами старше 40 лет, независимо от типа диссекции, и не связанной с задержкой в постановке диагноза.

Показано, что положительный семейный анамнез поражения аорты у пациентов, не имеющих известные синдромы, с ДСТ встречается с частотой до 19% [8, 21-22]. Соответственно, выделяют так называемые, семейные аневризмы/диссекции аорты. Точный генетический дефект при этих формах на сегодняшний день не определен [6, 23]. При этом, у пациентов могут выявляться фенотипические признаки костно-скелетных аномалий в виде врожденной деформации грудной клетки (воронкообразной и килевидной), арахнодактилии, арковидного неба и т.д. [22, 24].

Совокупность фенотипических признаков патологии соединительной ткани, не укладывающуюся в синдромные формы, в отечественной литературе обозначают как недифференцированную ДСТ (НДСТ) [11]. НДСТ характеризуется наличием у пациента набора клинических признаков, которые могут включать сколиоз, деформации грудной клетки, миопию, астигматизм, пролапс митрального клапана, плоскостопие, арахнодактилию и т.д. В зарубежной литературе последних лет термин “дисплазия соединительной ткани” (“connective tissue dysplasia”) используется крайне редко, в единичных публикациях. Mensink KA, et al. (2006) использует этот термин как синоним более широко распространенному в иностранных публикациях “connective tissue abnormalities” для характеристики имеющихся у пациентов фенотипических особенностей в виде пролапса митрального клапана, сколиоза, гипермобильности суставов, гиперэластичной кожи и пр., что полностью соответствует понятийному содержанию отечественного термина [25]. Glesby MJ характеризует это клиническое разнообразие понятием “фенотипическая протяженность” (phenotypic continuum) [14, 26-28]. Исходя из смыслового содержания, широко употребляемые в зарубежной литературе в контексте невоспалительной неиммунной патологии соединительной ткани термины “connective tissue abnormalities”, “connective tissue disorders”, “heritable disorders of connective tissue”, “nonspecific connective tissue disorder”, “congenital connective tissue disorders”, “inherited connective tissue disease” можно считать эквивалентными отечественному термину “дисплазия соединительной ткани” [28-34].

По данным различных источников, отдельные фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани встречаются в популяции в 0,6-80,0% наблюдений [35]. Имеются сведения, что расширение аорты у лиц с признаками ДСТ выявляется достоверно чаще, чем в популяции, при этом семейный анамнез в отношении данной патологии часто отсутствует [26, 27]. По данным исследования Rhee D, et al. (2008) у 9 из 37 пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки (ВДГК) присутствовало расширение корня аорты (РКА), в то время как в группе контроля из 43 человек аорта у всех была нормальных

Таблица 1

Гены, ответственные за формирование аневризм и диссекций аорты при наиболее частых синдромах ДСТ

Заболевание	Ген	Хромосома	Функция гена
Синдром Марфана	*FBN1*	15q21.1	*FBN1* кодирует фибриллин-1, большой гликопротеин, который является компонентом внеклеточного матрикса
	TGFbR2a	3p24-25	Сигнальный путь TGF играет важную роль в процессах пролиферации, дифференциации и продукции ВКМ
Синдром Элерса-Данло IV тип	*COL3A1*	2q31	Ген *COL3A1* кодирует цепи проколлагена III типа, крупного структурного компонента кожи, кровеносных сосудов и полых органов
Несовершенный остеогенез	*COL1A1*	17q21.3-q2	Кодирует цепи проколлагена I типа, основного белка костей и большинства других форм соединительной ткани
Синдром Лойса-Дитца	*TGFBR1, TGFBR2*	9q33-q34, 3p24-p25	Сигнальный путь TGF играет важную роль в процессах пролиферации, дифференциации и продукции ВКМ

размеров. Интерес вызывает то, что только у 2 пациентов из 5 с расширением аорты при генетическом исследовании подтвержден СМ [36]. Согласно собственным исследованиям, РКА у лиц с НДСТ встречается примерно в 10% случаев [28], при этом, в качестве факторов риска формирования расширения/аневризм аорты определяются мужской пол, наличие диспластикозависимой патологии кожи, позвоночных артерий, вен, диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву и Г. И. Нечаевой ≥23, сочетание ДСТ с двустворчатым аортальным клапаном, с артериальной гипертензией, профессиональными занятиями спортом, тяжелым физическим трудом [37-39]. Расширение аорты при НДСТ имеет клиническое значение. По данным проспективных наблюдений было определено, что клинические исходы при несиндромных аневризмах аорты и НДСТ сходны с таковыми при СМ [28, 40].

Патогенез и морфология расширения аорты при синдромных и несиндромных формах ДСТ

Существует множество патогенетических механизмов формирования аневризм и расширений аорты. За исключением ограниченного числа исследований, этиология и патогенез аневризм восходящего отдела аорты изучены недостаточно [41, 42].

При дисплазии соединительной ткани чаще поражается грудной отдел аорты, что сопряжено с мутацией генов, участвующих в сложных процессах сборки и распада компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [22]. При СМ, являющемся классическим и наиболее ярким проявлением наследственных нарушений соединительной ткани, протекающих с расширением и разрывами аорты, клинические проявления связаны с мутациями в гене фибриллина-1 (*FBN1*). Hutchinson S, et al. (2003) предположили, что различия в экспрессии *FBN1* в норме могут способствовать клинической изменчивости, наблюдаемой в семьях с СМ, и должны быть рассмотрены как потенциальный модификатор фенотипа [42, 43]. В свете высокой внутрисемейной изменчивости следует полагать, что внешние и, возможно, эпигенетические факторы играют значительную роль в определении тяжести фенотипа у пациента с данной мутацией. Кроме классического СМ указанные изменения в генах также были обнаружены у пациентов с другими ДСТ, включая неонатальный СМ [44], семейную арахнодактилию [45], эктопию хрусталика [46], восходящую аневризму аорты и диссекцию без классической картины СМ (восходящая аневризма аорты и диссекция, отсутствие эктопии хрусталика, никаких конкретных скелетных данных) [47, 48], MASS-фенотип [49], новый вариант СМ (скелетные особенности СМ с суставными контрактурами и выпотом коленного сустава, эктопией хрусталика при отсутствии сердечно-сосудистых проявлений) [50, 51] и изолированные скелетные признаки (высокий рост, сколиоз, ВДГК и арахнодактилия) [52].

Семейные аневризмы аорты ассоциированы с изменениями в различных генах, таких как: *TGFBR2, TGFBR1, MYH11, ACTA2, MYLK, SMAD3* и иногда с *FBN1*, которые также могут участвовать в формировании патологии соединительной ткани [6, 23].

Гены, ответственные за формирование аневризм и диссекций аорты при наиболее частых синдромах ДСТ, представлены в таблице 1.

Длительное время считалось, что только мутации в гене *FBN-1* обусловливают слабость и несостоятельность эластического каркаса аорты. FBN-1 — гликопротеин, фибрильные мономеры которого формируют базовую структуру для синтеза эластических волокон. Но данные последних лет позволяют говорить о том, что наследственные нарушения соединительной ткани связаны не только с нарушениями микрофибриллярного матрикса. Интерес был вызван открытием того факта, что мутации гена *FBN-1* также вызывают повышенное высвобождение изолированного латентного трансформирующего фактора роста (TGF-β) — известного медиатора процессов ремоделирования сосудов. Таким образом, формируются два пути формирования патологии аортальной стенки. Один из них обусловлен формированием несостоя-

тельного эластина, другой связан с нарушением сигнального пути TGF-β.

TGF-β — растворимый пептид роста, относящийся к группе лигандов и рецепторов. Он вырабатывается большим количеством типов клеток, включая клетки сосудистой стенки, и вовлечен в процессы пролиферации, ангиогенеза и апоптоза. Кроме того, в настоящее время хорошо описана его роль в регуляции формирования ВКМ сосудистой стенки. Описано две разновидности сигнального пути TGF-β: классический и неклассический. При активации классического пути идет формирование коллагена, эластина, ингибиторов активаторов плазминогена-1 и ингибиторов тканевых металлопротеиназ-1. Неклассический путь представляет собой каскад сигнальных реакций, с одной стороны частично встраивающийся в классический путь с соответствующими исходами, с другой — имеющий свое продолжение и приводящий к выработке медиаторов, участвующих в деградации матрикса. Установленная активация латентного TGF-β в результате мутации гена *FBN-1* может стимулировать как классический, так и неклассический сигнальные пути TGF-β, что может изменять обычный профибротический ответ и в результате увеличивать деградацию ВКМ, приводя к прогрессированию расширения аорты [41].

Скорость прогрессирования аневризм грудной аорты сильно варьирует в пределах от 0,03 до 0,22 см в год, а генетические факторы могут оказывать важное влияние на этот показатель. Данные показывают, что генетическая патология определяет более быстрое расширение аорты, тем самым увеличивая риск развития расслоения аорты [10, 42].

Сосудистые поражения наиболее полно описаны при известных синдромных формах ДСТ — СМ, СЭД и др. Однако изменения сосудов закономерно возникают и при недифференцированных формах ДСТ. Поражения аорты при ДСТ локализуется преимущественно в восходящей части грудной аорты, несколько реже — в дуге, в нисходящей части, брюшной аорте и ее ветвях, легочных артериях. Патогистологическое исследование аорты как сосуда эластического типа при СМ вне области аневризмы обнаруживает фрагментацию внутренней эластической мембраны (отсутствие ее в отдельных участках), истончение и нарушение формы наружной эластической мембраны, замену гладкомышечных клеток прослойками коллагена, разрастание рыхлой соединительной ткани (СТ) по периферии сосуда; в зоне аневризмы — кровоизлияния в различные участки стенки сосуда, появление грануляционной ткани, обусловленной организацией пристеночных тромбов, в отдельных случаях — псевдокисты в стенке сосуда, коллагеновые структуры адвентиции неравномерно грубо переплетены, причем волокна утолщены, неравномерно окрашиваются фуксином. Гистохимическое исследование стенки аорты демонстрирует значительное накопление в отдельных участках несульфатированных гликозаминогликанов, в других — значительное увеличение их сульфатированных фракций [53-55]. При НДСТ патогистологические находки сходны с описанными при СМ, но менее выражены. В имеющихся единичных работах при секционном и патоморфологическом исследовании в сосудах эластического типа у лиц молодого возраста, имеющих внешние и внутренние признаки ДСТ, гистологические изменения аорты включали в себя разрежение и фрагментацию эластических волокон, их очаговое отсутствие, уменьшение числа гладкомышечных клеток, наличие прослоек коллагена в мышечных слоях, нарушение архитектоники и утолщение коллагеновых волокон, значительное разрастание коллагеновых волокон вокруг vasa vasorum, что соответствует гистологической “картине” синдромных форм ДСТ [55].

Таким образом, гистологические особенности аорты у пациентов с различными наследственными синдромами ДСТ и несиндромными формами ДСТ в виде кистозной дегенерации средней оболочки сосуда являются наиболее характерным объединяющим эти виды наследственной патологии признаком [54, 56]. Диаметр дилатированной аорты прямо коррелирует с выраженностью деградации средней оболочки [57]. В связи с тем, что оптимальный баланс компонентов средней оболочки аорты определяет ее функциональные характеристики, особенно, механическую устойчивость при действии пульсирующего потока крови, избыточная деградация матрикса при развитии кистозной дегенерации ответственна за прогрессирующее повреждение стенки аорты, дилатацию и разрыв в молодом возрасте [53].

Проблемы диагностики РКА

Расширение корня аорты длительно течет бессимптомно и практически не выявляется при физикальном осмотре [1, 2]. В настоящее время более 40% пациентов с аневризмами грудной аорты остаются асимптомными на момент постановки диагноза и выявляются уже при развитии острого аортального синдрома [58, 59]. Раннее выявление данной патологии позволяет своевременно использовать нехирургические методы лечения и замедлить темпы прогрессирования расширения аорты с последующим ее расслоением. Недооценка наследственных факторов приводит к несвоевременной диагностике начального этапа дилатации и, как следствие, формированию осложнений, которые развиваются у таких пациентов при значительно меньших размерах, чем в популяции [60-63]. Кроме того, наличие аневризм/расширения грудной аорты является опорным диагностическим критерием некоторых генетических

синдромов, таких как СМ, синдром Лойса-Дитца, MASS-фенотип [63]. В части клинических ситуаций установить диагноз и начать комплексное лечение и наблюдение без указанного признака невозможно, что задерживает проведение лечебно-профилактических мероприятий и в дальнейшем влияет на прогноз этих пациентов. Диагностику РКА осложняет тот факт, что частота его выявления зависит от возраста. Так, у пациентов с СМ РКА в возрасте 5 лет встречается в 35% случаев, в возрасте 20 лет в 2 раза чаще (70%), а в возрасте 40 лет — у 80% пациентов [64, 65].

Для диагностики патологии используются рутинная рентгенография органов грудной клетки (РГ ОГК), эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), аортография [1, 2].

Рентгенография органов грудной клетки. Рутинный рентгеновский снимок иногда может выявлять отклонения контура или размера аорты, требующие более детальной аортальной визуализации в дальнейшем. Рентген грудной клетки часто служит частью обследования пациентов с потенциальным острым аортальным синдромом, прежде всего для выявления других причин симптомов пациента, но также как скрининговый тест для определения событий, ассоциированных с расширением аорты или кровотечений. Однако, РГ ОГК недостаточно чувствительна, чтобы окончательно исключить наличие острого аортального синдрома, за исключением пациентов с самым низким риском. Объединенные данные из 10 исследований указывают, что чувствительность расширенного средостения или аномальный контур аорты, связанные со значимыми заболеваниями грудного отдела составляет 64% и 71%, соответственно [66].

Компьютерная томография. КТ-сканирование используется более двух десятилетий для выявления острого аортального синдрома и диагностики других заболеваний грудной аорты [67]. Преимущества включают почти универсальную доступность — способность визуализировать аорту целиком, включая просвет, стенку и периаортальные области; способность идентифицировать анатомические варианты вовлечения сосудистых ветвей; различать типы острых аортальных синдромов (например, интрамуральная гематома, пенетрирующая атеросклеротическая бляшка, разрыв аорты); короткое время, необходимое для визуализации и трехмерные данные. Однако, высокая стоимость, доза радиации и нефротоксичность ограничивают широкое применение данного метода [68, 69].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). В исследованиях было показано, что МРТ является очень точным методом диагностики патологии грудной аорты, с высокой чувствительностью и специфичностью, которые эквивалентны или могут превышать таковые для КТ и ЭхоКГ [70-75]. Подобно КТ, МРТ дает многоплановую оценку грудной аорты, и исследование может быть расширено для увеличения охвата аорты в длину либо захвата ее ветвей. Преимущества МРТ включают способность идентифицировать анатомические варианты острого аортального синдрома, оценить вовлечение артерии и диагностировать патологию аортального клапана и дисфункцию левого желудочка без воздействия на пациента радиации и йодного контраста. Недостатки включают продолжительность исследования, во время которого пациент недоступен для медицинских работников; неспособность использовать контраст гадолиния у пациентов с почечной недостаточностью; противопоказания у пациентов с клаустрофобией, металлическими имплантатами или кардиостимуляторами; и отсутствие широкой распространенности и доступность в экстренных ситуациях. Несмотря на то, что со временем методика улучшается, по МРТ часто невозможно дать характеристику связи интимы со структурами корня аорты, в особенности коронарными артериями.

Эхокардиография. Аорту и ее основные ветви можно визуализировать с помощью трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии с использованием различных позиций. Супрастернальная позиция лучше демонстрирует дугу аорты, в то время как корень аорты и восходящую аорту лучше осматривать в парастернальной позиции.

В целом, для оценки грудной аорты чреспищеводная ЭхоКГ превосходит трансторакальную ЭхоКГ (ТТЭхоКГ). Чреспищеводная ЭхоКГ является полуинвазивной процедурой и требует седации пациента, строгого контроля артериального давления, а также исключение заболеваний пищевода [76]. Трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ в реальном времени по общим представлениям имеет некоторые преимущества перед двухмерной, но ее место в клинической практике еще не определено [77].

Аортография. Катетерная инвазивная аортография визуализирует просвет аорты, боковые ветви и коллатерали. Ангиография дает точную информацию о форме и размере аорты, любых аномалиях, вместе с тем не давая никакой информации об аортальной стенке и тромботических массах в просветах аневризм. Кроме того, ангиографические методы позволяют оценивать и при необходимости проводить лечение коронарных артерий и ветвей аорты. Наконец, при этом обследовании возможно оценить состояние клапана аорты и функцию левого желудочка.

С другой стороны, ангиография является инвазивной процедурой, требующей использования контрастных веществ. Она показывает только просвет аорты и, следовательно, может пропустить интрамуральную гематому и расслоение аорты. Кроме того,

техника является менее доступной, чем ТТЭхоКГ или КТ. По этой причине неинвазивные методы визуализации в значительной степени заменили аортографию в первой линии диагностическоего тестирования как у пациентов с подозрением на острый аортальный синдром, так и при подозрении или наблюдении за расширением аорты. Аортография может быть полезна, если результаты неинвазивных методов являются неоднозначными или неполными [2].

Согласно объединенным Европейско-Американским рекомендациям 2015г, в случаях, когда речь идет об определении размеров корня аорты при скрининге, к примеру, на СМ, ТТЭхоКГ более предпочтительна, чем методы КТ и МРТ, т.к. корень аорты с использованием этих методов может быть плохо визуализирован в силу его расположения под углом и артефактов, создаваемых сердечными сокращениями. С другой стороны, для визуализации дистальных отделов восходящей аорты, дуги аорты и нисходящей грудной аорты методы КТ и МРТ более предпочтительны [78].

ТТЭхоКГ является доступным, простым, достаточно точным и воспроизводимым исследованием для оценки размеров аорты при соблюдении требований протокола [79]. В стандартный протокол оценки размеров корня аорты входит измерение её диаметров на уровне фиброзного кольца аортального клапана (ФК АоК), синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения/гребня (СТГ) и тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты. Используется парастернальная позиция по длинной оси. Данная проекция имеет первостепенное значение, позволяя дополнительно получить изображения дуги аорты и трех основных супрааортальных сосудов с переменными длинами восходящий и нисходящей аорты. Согласно рекомендациям ESC по ЭхоКГ при заболеваниях аорты [79], для измерения диаметра корня аорты у взрослых рекомендуется использование подхода “от переднего края до переднего края” (leading edge-to-leading edge) в конце диастолы. Корень аорты в норме имеет максимальным диаметр на уровне синусов Вальсальвы, несколько меньший размер — на уровне СТГ и минимальный — на уровне ФК АоК. Несоответствие распределения размеров должно быть отражено в заключении. При выявлении расширения КА должен быть зафиксирован максимальный размер [78].

Согласно рекомендациям, предельно допустимым значением корня аорты, определенным при ТТЭхоКГ, является 3,7 см [80]. Однако, общепризнано влияние возраста и пола на данный показатель [81], что имеет важное значение для диагностики, прогноза и показаний к хирургическому лечению [78, 82-95].

Применительно к ЭхоКГ, для постановки диагноза РКА используется алгоритм, предложенный Roman MJ, et al. (1989), с расчетом индивидуальных должных значений диаметра корня аорты (ДДКА) и указанием пределов “нормальности”. Расчет нормального размера корня аорты строится на регрессионной модели. Метод Roman был разработан при обследовании 135 взрослых и 52 детей без сердечно-сосудистой патологии. Формула расчета ДДКА учитывает площадь поверхности тела пациента (ППТ), рассчитанная по уравнению Du Bois D и Du Bois EF (1916) и возраст пациента, представляет собой уравнение:

ДДКА = b + k * ППТ,

где b и k — коэффициенты, зависимые от возраста. Далее производится расчет Z-критерия — отклонения должного диаметра аорты от фактического (ДКА) по формуле:

Z = (ДКА-ДДКА)/k,

где k — коэффициент, зависимый от возраста. Значения Z-критерия ≥2 (возраст ≥20 лет) или ≥3 (возраст <20 лет) свидетельствуют о расширении аорты [86].

В относительно недавно опубликованных работах имеются другие алгоритмы диагностики расширения аорты. Метод Deverex RB, et al. (2012) отличается тем, что расчет ДДКА происходит с учетом пола, возраста, ППТ пациента. Он разрабатывался на основании исследования, включающего 1207 человек старше 15 лет без сердечно-сосудистой патологии. Формула представляет собой уравнение:

ДДКА = 2,423 + 0,009 × Возраст + 0,461 × ППТ — 0,267 × пол,

где пол — 1-муж, 2-жен, SEE — 0,261 см [81]. Далее производится расчет Z-критерия по формуле:

Z = (ДКА-ДДКА)/SEE,

значение Z — критерия ≥1,98, указывает на то, что диаметр аорты значимо отклоняется от нормы.

Campens L, et al. (2014) разработали другой метод расчета ДДКА представляющий собой гендер-специфическую многомерную регрессионную модель эталонных значений диаметра корня аорты, которая также учитывает пол, возраст и ППТ пациента. Она была получена путем обследования 849 человек в возрасте от 1 до 85 лет. По результатам исследования представлены номограммы для расчета предельно допустимых размеров аорты [96].

В последние годы исследователями предпринималось множество других попыток создания формул по расчету ДДКА, преимущественно в педиатрической практике [97-105].

Общим недостатком представленных методов по нашему мнению может быть то, что при их разработке в референтные группы могли быть включены лица с дисплазией соединительной ткани и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, потенциально имеющие более широкий корень аорты. Вследствие отсутствия единства классификации ДСТ, при разработке описанных методов наиболее вероятно при-

цельный отбор и исключение из референтных групп пациентов с НДСТ не проводились. По нашим данным, у лиц с НДСТ аорта имеет больший размер, чем в популяции и включение таких пациентов в исследуемую выборку значимо влияет на расчет должного диаметра корня аорты [106]. Данное предположение подтверждается представленными в этих исследованиях критериями включения. Так, в статье Roman MJ, et al. (1989) говорится, что в обследуемую выборку были включены родственники больных с СМ и пролапсом митрального клапана [86]. В выборку исследования Devereux RB, et al. (2012) были включены в том числе лица из исследования Roman MJ, et al. (1989г). Обращает внимание, что их рост и рост других участников исследования достигал 1,91 м; 2,06 м; 1,98 м, что, безусловно, не является патологией, но позволяет задуматься над возможным включением пациентов с признаками ДСТ в эту когорту [81]. Существуют исследования, описывающие, что родственники пациентов с СМ могут иметь единичные признаки патологии [107], при этом данным признаком может быть только высокий рост этих пациентов. Потенциально, данные лица имеют либо склонны к развитию расширения корня аорты [52].

В исследование Campens L, et al. (2014) были включены лица, подвергшиеся рутинному обследованию сердечно-сосудистой системы на предмет скрининга наследственных заболеваний, предоперационного обследования перед хирургическим лечением не сердечно-сосудистой патологии, оценки сердечно-сосудистой системы для получения разрешения на занятия спортом, исключения перикардитов или эндокардитов, а также пациенты, находящиеся под наблюдением у кардиолога по разным причинам, не относящимся к патологии аорты, требующим ультразвукового обследования сердца (предшествующая химиотерапия, ревматические заболевания, аритмия, коронарная болезнь сердца) [96]. При этом, средние цифры АД в референтной группе составили 129±17,3 мм рт.ст., что говорит о вероятности включения лиц с артериальной гипертензией, которая, как известно, является фактором риска формирования расширения корня аорты [1]. Описанная ситуация позволяет предположить неточность общепринятых способов.

Нами разработан новый способ диагностики расширения корня аорты, лишенный указанных выше недостатков [108]. В настоящее время ведутся исследования по его апробации.

Возможности лечения

Тактика ведения пациентов с РКА включает в себя генетическое консультирование (при отсутствии выраженных общепринятых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан и т.д.), тщательное наблюдение, назначение медикаментозной терапии (β-блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА)) [109-111], профилактическое хирургическое вмешательство [112, 113].

Терапия β-блокаторами была обоснована в ряде исследований как способствующая замедлению РКА [69, 114-116] и ассоциируется с увеличением продолжительности жизни [117]. Механизм до конца не ясен, но вероятнее всего опосредован уменьшением фракции выброса левого желудочка, кровяного давления и ударного давления, каждое из которых потенциально уменьшает влияние на стенку аорты [118]. В литературе описаны исследования среди детей с СМ и мета-анализы, ставящие под сомнение эффективность терапии β-блокаторами [118]. Более того, часть пациентов имеют непереносимость этих препаратов (25-50% пациентов с СМ) в связи с наличием бронхиальной астмы, встречающуюся у около 20% детей с СМ, либо в связи с неконтролируемыми побочными эффектами, включая головокружение, ночные кошмары или способность переносить только низкие дозы препаратов. Кроме того, терапия β-блокаторами не влияет на процесс, лежащий в основе формирования расширения корня аорты [112, 113-118].

Существуют данные, согласно которым ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и АРА замедляют прогрессирование дилатации аорты при СМ [112,119-120]. Растет число доказательств того, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может участвовать в патогенезе расширения аорты [109]. Ингибиторы РААС могут препятствовать реализации эффектов этой системы [109]. АРА ингибируют TGF β и замедляют дилатацию аорты в модели на мышах [121].

Как определяющий критерий для хирургического вмешательства выступает увеличение диаметра аорты до критического, симптомы аортальной недостаточности либо диссекция типа “А” согласно Стенфордской классификации. В большинстве случаев СМ диссекция аорты манифестирует как острая ситуация и подвергается хирургическому лечению в рамках неотложной помощи, поэтому принята стратегия профилактического протезирования аорты у пациентов с СМ [17].

Профилактическая замена корня аорты применяется для предотвращения этих потенциально катастрофических аортальных осложнений, но по-прежнему существуют некоторые споры о диаметре, при котором корень аорты должен быть заменен. В настоящее время в хирургии принято ориентироваться на абсолютное значение ДКА. В актуальном международном руководстве говорится, что корень аорты подлежит протезированию, если его диаметр >5,0-5,5 см [122]. Голландское руководство [123] содержит дополнительную спецификацию и заявляет, что

хирургического вмешательства требуют следующие ситуации: 1) ДКА >5,5 см, 2) ДКА >5,0 см у пациентов с семейным анамнезом диссекции аорты, дилатации корня аорты >0,2 см/год или тяжелой аортальной или митральной клапанной регургитацией, 3) прогрессирующая дилатация или диаметр около 5,0 см в других частях аорты.

Согласно рекомендациям ESC, пациентам с СМ хирургическое лечение показано при наличии аневризмы корня аорты и максимальном диаметре аорты ≥5,0 см. Тем не менее, возможность хирургического лечения у таких пациентов следует рассмотреть уже при диаметре аорты ≥4,5 см. Такая же тактика определена и для пациентов, имеющих факторы риска, а именно семейный анамнез диссекции аорты, дилатацию корня аорты >0,3 см/год или тяжелую аортальную или митральную клапанную регургитацию, планируемую беременность [2].

Однако, несколько исследований показали, что диссекция и разрыв аорты могут возникать ниже этих пороговых значений [123, 124]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что абсолютное значение размера аорты не может применяться как индикатор к протезированию аорты. В исследовании Eun Kyoung Kim, et al. (2014) только 13% пациентов без СМ, у которых произошло расслоение аорты типа А имели диаметр аорты больше 55 мм, а у 87% пациентов разрыв произошел при диаметре корня аорты менее рекомендуемого для хирургического вмешательства, то есть менее 55 мм [125-127]. Риск расслоения типа А пропорционально значимо увеличивается с увеличением диаметра корня аорты, однако диссекция аорты может встречаться и при расширении аорты средней степени [128]. Так, по результатам исследований Hiratzka LF, et al. (2010) у 15% пациентов с СМ диссекция происходит при диаметре аорты менее 5 см [1]. Также при этом могут быть расширены другие части аорты, что чаще не проявляется клинически [128].

Интересно, что в ретроспективном анализе Legget ME, et al. (1996) продемонстрирован более высокий риск разрыва аорты и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СМ при отношении корня аорты (измеренный диаметр/предсказанный диаметр) >1,3 (относительный риск 2,7) [129]. Авторы данного исследования особенно настаивают на том, что ППТ должна быть принята во внимание при определении показаний к оперативному лечению [123].

В научном мире ведутся исследования, имеющие под собой цель выявить признаки, определяющие злокачественное течение расширения аорты. Так, например, в исследовании Ágg B, et al. (2014) показано 3 наиболее значимых параметра, помогающих предсказать риск диссекции аорты у пациентов с СМ, а именно, наличие атрофических стрий, уровень TGF-β и матриксных металлопротеиназ-3 в сыворотке крови. Согласно этому исследованию, пациентов с СМ и РКА следует классифицировать на злокачественный и доброкачественный типы, что должно влиять на выбор сроков профилактического протезирования аорты [130].

Работ, посвященных изучению РКА, прогнозу и методам лечения при НДСТ, крайне мало. Существует мнение, что, учитывая сходные клинические исходы при СМ и несиндромных аневризмах аорты, тактика ведения таких пациентов не должна различаться [40].

Заключение

Дисплазия соединительной ткани — это гетерогенная группа заболеваний, часто сопровождающаяся патологией аорты. Расширение корня аорты является опасным ее проявлением, нередко несущим летальные осложнения. Несмотря на большое количество исследований в этой области, вопросы диагностики и лечения данного состояния до сих пор остаются дискутабельными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. Circulation 2010;121:266–369Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. Circulation 2010; 121: 266-369. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d47d48.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the ESC, Eur Heart J. 2014; 1; 35 (41): 2873-926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
3. Arias E, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2001. National Vital Statistics Reports 2003; 5 (51): 1-45.
4. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM 3rd, et al. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier 2009; 84 (5): 465-481. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60566-1.
5. LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. Nat Rev Cardiol 2011; 8 (2): 103-13. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.187.
6. Schoenhoff F, Schmidli J, Czerny M, et al. Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. J Cardiovasc Surg 2013; 54 (1): 125-34. ISSN 0021-9509.
7. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. Glob Heart. 2014; 9 (1):171-180. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.12.010.
8. Milewicz DM, Carlson AA, Regalado ES. Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing. Cardiol. Clin 2010; 28 (2): 191-7. DOI: 10.1016/j.ccl.2010.01.017.
9. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM, et al. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. J. Vasc. Surg 1997; 25: 506-11. DOI: 10.1016/S0741-5214(97)70261-1.
10. Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. Arch Surg 1999; 134: 361-7. doi:10.1001/archsurg.134.4.361
11. Martynov AI, Nechaeva GI. National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2016; 11 (1): 2-76. (In Russ.) Мартынов А. И., Нечаева Г. И. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; 11 (1): 2-76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
12. Lebreiro A, Martins E, Cruz C, et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. Rev Port Cardiol. 2010; 29: 1021-36. PMID: 20964113.

13. Karkos CD, Prasad V, Mukhopadhyay U, et al. Rupture of the abdominal aorta in patients with Ehlers-Danlos syndrome. Ann. Vasc. Surg 2000; 14 (3): 274-7. PMID: 10796961.
14. Zemtsovskij EV, Malev EG, Berezovskaya GA, et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment: Russian recommendations (I revision). Russian Journal of Cardiology 2013; 99 (1): 32 p. (In Russ.) Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал 2013; 99 (1): 32 с.
15. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. Ann Cardiothorac Surg 2013; 2 (3): 271-79. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.05.12.
16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. European Heart Journal 2010; 31: 2915-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehq249.
17. Détaint D, Faivre L. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. Eur Heart J 2010; 31 (18): 2223-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq187.
18. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. Annu Rev Med 2000; 51: 481-510. DOI:10.1146/annurev.med.51.1.481.
19. Pearson G, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. Circulation 2008; 118: 785-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753.
20. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. Characterizing the Young Patient With Aortic Dissection: Results From the International Registry of Aortic Dissection Journal of the American College of Cardiology 2004; 43 (4): 665-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.054.
21. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. Am J Med Genet A. 2010; 152A: 2437-43. DOI: 10.1002/ajmg.a.33657.
22. Rudoy AS. Aortopathy with inherited connective tissue disorders. Supranational (international) recommendations. Minsk; 2016, p. 108. (In Russ.) Рудой А. С. Аортопатии при наследуемых нарушениях соединительной ткани Наднациональные (международные) рекомендации. Минск; 2016, с 108. ISBN 978-985-90384-6-4.
23. Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview. GeneReviews. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/ (10 December 17).
24. Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. Ann Emerg Med 2008; 52: 339-43. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.026.
25. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. J. Med. Genet. 2006; 43 (2): 8. DOI: 10.1136/jmg.2005.034256.
26. Glesby MJ, Pyentz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. J. Amer.Med.Ass.1989; 262 (4): 523-8. DOI: 10.1001/jama.1989.03430040095032.
27. Klemenov AV. Undifferentiated connective tissue dysplasia: clinical manifestations, diagnostic capabilities and pathogenetic treatment. M. 2005, p 136. (In Russ) Клеменов А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечении. М. 2005, с 136.
28. Druk IV, Nechaeva GI, Lyalyukova EA, et al. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, factors of formation. Lechashchij vrach, 2014; 6: 72. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., и др. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. Лечащий врач 2014; 6: 72.
29. Brandt T, Morcher M, Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. Front. Neurol. Neurosci. 2005; 20: 16-29. DOI: 10.1159/000088131.
30. Gdynia HJ, Kuhnlein P, Ludolph AC, et al. Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. J. Clin. Neurosci. 2008; 15 (5): 489-94.
31. Morris SA, Orbach DB, Geva T, et al. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. Circulation 2011; 124 (3): 388-96. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.110.990549.
32. Adam MP, Hennekam RCM, Keppen LD, et al. Marshall-Smith syndrome: natural history and evidence of an osteochondrodysplasia with connective tissue abnormalities. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 137 (2): 117-24. DOI: 10.1002/ajmg.a.30580.
33. Lammers K, Lince SL, Spath MA, et al. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. Int Urogynecol J. 2012; 23 (3): 313-9. DOI: 10.1007/s00192-011-1532-y.
34. Kirschner J, Hausser I, Zou Y, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy: connective tissue abnormalities in the skin support overlap with Ehlers-Danlos syndromes. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 132 (3): 296-301. DOI: 10.1002/ajmg.a.30443.
35. Nechaeva GI, Konev VP, Druk IV. Detection and management tactics of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: method. recommendations for doctors. M.: WP PRE100. 2011, p 52. (In Russ.) Нечаева, Г. И., Конев В. П., Друк И. В. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: метод. рекомендации для врачей. М.: РГ ПРЕ100. 2011, с 52.
36. Rhee D, Solowiejczyk D. Incidence of Aortic Root Dilatation in Pectus Excavatum and Its Association With Marfan Syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162 (9): 882-85. DOI: 10.1001/archpedi.162.9.882.
37. Gaidar BV, Parfenov VE, Svistov DV. Evaluation of reactivity of cerebral blood flow using ultrasound diagnostic methods. Ultrasonic dopplerographic diagnosis of vascular diseases. Moscow, 1998: 241-8. (In Russ.) Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Свистов Д. В. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики. Ультразвуковая допплерографическая диагностика сосудистых заболеваний. Москва, 1998: 241-8.
38. Viktorova IA, Nechaeva GI, Konev VP, et al. Clinical prognostic criteria for connective tissue dysplasia. Rossijskie medicinskie vesti 2009; 14 (1): 102-11. (In Russ.) Викторова И. А. Нечаева Г. И., Конев В. П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Рос. мед. вести 2009; 14 (1): 102-11.
39. Smith K, Kalko S, Cantor C. Pulse-electrophoresis and methods of working with large DNA molecules. Analysis of the genome. M: World, 1990: 58-94. (In Russ.) Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома. М: Мир, 1990: 58-94.
40. Sherrah AG, Andvik S, van der Linde D, et al. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm. JACC 2016; 67 (6): 618-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.039.
41. Jones JA, Ikonomidis JS. The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases. Curr Cardiol Rep 2010; 12: 99-107. DOI: 10.1007/s11886-010-0083-z.
42. Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2009; 35: 931-40. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.006.
43. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? Hum Mol Genet 2003; 12: 2269-76. DOI: 10.1093/hmg/ddg241.
44. Booms P, Cisler J, Mathews KR, et al. Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. Clin Genet 1999; 55: 110-7. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550207.x.
45. Hayward C, Porteous ME, Brock DJ. A novel mutation in the fibrillin gene (FBN1) in familial arachnodactyly. Mol Cell Probes 1994; 8: 325-7. DOI: 10.1006/mcpr.1994.1045.
46. Lonnqvist L, Child A, Kainulainen K, et al. A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. Genomics 1994; 19: 573-6. DOI: 10.1006/geno.1994.1110.
47. Francke U, Berg M. A., Tynan K, et al. Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. Am J Hum Genet 1995; 56: 1287-96. PMCID: PMC1801106.
48. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. Circulation 1996; 94: 2708-11. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.2708.
49. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. Genomics 1993; 17: 468-75. DOI: 10.1006/geno.1993.1349.
50. Stahl-Hallengren C, Ukkonen T, Kainulainen K, et al. An extra cysteine in one of the non-calciumbinding epidermal growth factor-like motifs of the FBN1 polypeptide is connected to a novel variant of Marfan syndrome. J Clin Invest 1994; 94: 709-13. DOI: 10.1172/JCI117389.
51. Black C, Withers AP, Gray JR, et al. Correlation of a recurrent FBN1 mutation (R122C) with an atypical familial Marfan syndrome phenotype. Hum Mutat 1998; (Suppl.): S198-200. PMID: 9452085.
52. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, et al. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. J Clin Invest 1995; 95: 2373-8. DOI: 10.1172/JCI117930.
53. Nechaeva GI, Martynov AI. Dysplasia of connective tissue: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Medical Informational Agency Publishing House. 2017; p. 400. (In Russ.) Нечаева Г. И., Мартынов А. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство". 2017; с 400.
54. Konev VP. The main morphological phenomena for sectional diagnosis of connective tissue dysplasia. Siberian Medical Journal 2011; 26 (3-2): 19-22. (In Russ.) Конев В. П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани. Сибирский медицинский журнал 2011; 26 (3-2): 19-22.
55. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, et al. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases J Clin Pathol 2008; 61: 519-23. DOI: 10.1136/jcp.2006.046250.
56. Shilova MA, Konev VP, Tsaregorodtsev AG. Vascular pathology in individuals with connective tissue dysplasia in the aspect of sudden death. Kazan. honey. journal. 2007; 88 (5): 33-5. (Шилова М. А., Конев В. П., Царегородцев А. Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. Казан. мед. журн. 2007; 88 (5): 33-5.
57. Savunen T, Aho HJ. Annulo-aortic ectasia. Light and electron microscopic changes in aortic media. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol 1985; 407: 279-88.
58. Lawrie GM, Earle N, DeBakey ME. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery. Ann Surg 1993; 217: 711-0. PMCID: PMC1242883.
59. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and

transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 659-73. PMID: 2811404.
60. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med 2000; 342: 673-80. DOI: 10.1056/NEJM200003093421001.
61. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in individuals with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. Br J Haematol 2004; 127: 491-500. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05220.x.
62. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers—Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. J Vasc Surg 2005; 42: 98-106. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.053.
63. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome J Med Genet 2010; 47: 476-85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.
64. Aburawi EH, O'Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome. European Heart Journal. 2007; 28: 376-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl457.
65. Nechaeva GI, Viktorova IA. Dysplasia of connective tissue: terminology, diagnosis, tactics of patients management. Omsk, OOO "Typografiya BLANKOM", 2007; 188 p. (In Russ.) Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, ООО "Типография БЛАНКОМ", 2007; с.188.
66. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? JAMA. 2002; 287: 2262-72. DOI: 10.1001/jama.287.17.2262.
67. Erbel R, Engberding R, Daniel W, et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. Lancet. 1989; 1: 457-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91364-0.
68. Umana JP, Miller DC, Mitchell RS. What is the best treatment for patients with acute type B aortic dissections: medical, surgical, or endovascular stent-grafting? Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1840-3. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04140-1.
69. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1994; 330: 1335-41. DOI: 10.1056/NEJM199405123301902.
70. Sommer T, Fehske W, Holzknecht N, et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. Radiology. 1996; 199: 347-52. DOI: 10.1148/radiology.199.2.8668776.
71. Francois CJ, Carr JC. MRI of the thoracic aorta. Cardiol Clin. 2007; 25: 171-84.
72. Kapustin AJ, Litt HI. Diagnostic imaging for aortic dissection. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 17: 214-23.
73. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, et al. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions N Engl J Med. 1993; 328: 35-43. DOI: 10.1056/NEJM199301073280107.
74. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. Circulation. 2005; 112: 3802-13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534198.
75. Miller JS, Lemaire SA, Coselli JS. Evaluating aortic dissection: when is coronary angiography indicated? Heart. 2000; 83: 615-6. DOI: 10.1136/heart.83.6.615.
76. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 557-76. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq057.
77. Evangelista A, Aguilar R, Cuellar H, et al. Usefulness of real-time threedimensional transoesophageal echocardiography in the assessment of chronic aortic dissection. Eur J Echocardiogr 2011; 12: 272-7. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq191.
78. Goldstein S.A. Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 119-82. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
79. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 645-58. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq056.
80. De Backer J, Loeys B, Devos D, et al. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. Genet Med 2006; 8: 401-8. DOI: 10.1097/01.gim.0000223550.41849.e3.
81. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >/=15 years of age. Am J Cardiol 2012; 110: 1189-94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063.
82. Vriz O, Driussi C, Bettio M, et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. Am J Cardiol 2013; 112: 1224-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068.
83. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic root measurement by cardiovascular magnetic resonance: specification of planes and lines of measurement and corresponding normal values. Circ Cardiovasc Imaging 2008; 1: 104-13. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.768911.
84. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 1060-6. DOI: 10.1067/mtc.2002.122310.
85. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: ageand sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. J Cardiovasc Comput Tomogr 2008; 2: 298-308. DOI: 10.1016/j.jcct.2008.08.002.
86. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64: 507-12. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
87. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8: 793-800. PMID: 8611279.
88. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1: 200-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.11.005.
89. Kalsch H, Lehmann N, Mohlenkamp S, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. Int J Cardiol 2013; 163: 72-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.039.
90. Lu TL, Huber CH, Rizzo E, et al. Ascending aorta measurements as assessed by ECG-gated multi-detector computed tomography: a pilot study to establish normative values for transcatheter therapies. Eur Radiol 2009; 19: 664-9. DOI: 10.1007/s00330-008-1182-8.
91. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, et al. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. Acad Radiol 2008; 15: 827-34. DOI: 10.1016/j.acra.2008.02.001.
92. Tsang JF, Lytwyn M, Farag A, et al. Multimodality imaging of aortic dimensions: comparison of transthoracic echocardiography with multidetector row computed tomography. Echocardiography 2012; 29: 735-41. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01666.x.
93. Garcier JM, Petitcolin V, Filaire M, et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. Surg Radiol Anat 2003; 25:322-9. DOI: 10.1007/s00276-003-0140-z.
94. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 15: 415-22. DOI: 10.1093/ehjci/jet173.
95. Quint LE, Liu PS, Booher AM, et al. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method. Int J Cardiovasc Imaging 2013; 29: 479-88. DOI: 10.1007/s10554-012-0102-9.
96. Campens L, Demulier L, De Groote K, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. The American journal of cardiology 2014; 114 (6): 914-20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.06.024.
97. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, et al. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. Pediatr Cardiol. 2015; 36 (3): 667-76. DOI: 10.1007/s00246-014-1063-7.
98. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, et al. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27 (2): 179-91. DOI: 10.1016/j.echo.2013.10.001.
99. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol. 2010; 105 (6): 888-94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.11.040.
100. Rozendaal L, Groenink M, Naeff MS, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilation. Heart 1998; 78: 69-72. DOI: 10.1136/hrt.79.1.69.
101. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, et al. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. Cardiol Young. 1999; 9 (4): 402-10. PMID: 10476831.
102. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. Pediatr Cardiol. 2005; 26 (4): 356-60. DOI: 10.1007/s00246-004-0736-z.
103. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. Heart.2006; 92 (10): 1496-500. DOI: 10.1136/hrt.2005.081539.
104. Pettersen MD, Du W, Skeens ME. et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21 (8): 922-34. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006.
105. Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, et al. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2006; 47 (9): 1858-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.020.
106. Semenova EV, Semenkin AA, Chindareva OI, et al. Optimization of the approach to the determination of aortic root enlargement in undifferentiated connective tissue dysplasia. Cardiology: news, opinions, training 2017; 1 (12): 35-9. (In Russ.) Семенова Е.В. Семенкин А.А., Чиндарева О.И., и др. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Кардиология: новости, мнения, обучение 2017; 1 (12): 35-9.
107. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M, et al. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. Br Heart J 1984; 51: 220-30. DOI: 10.1136/hrt.51.2.220.

108. Patent for Invention Method for determining the proper diameter of the root of the aorta No. 2627603, 2017, Russian Federation Semenkin AA, Semenova EV, Chindareva OI, et al. (In Russ.) Патент на изобретение Способ определения должного диаметра корня аорты № 2627603, 2017, Российская Федерация Семенкин А. А., Семенова Е. В., Чиндарева О. И., и др.
109. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. N Engl J Med 2014; 371: 2061-71. DOI: 10.1056/NEJMoa1404731.
110. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2015; 36: 2160-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv151.
111. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. Eur Heart J 2016; 37: 978-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv575.
112. Mullen MJ, Flather MD. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. Trials 2013, 14: 408. DOI: 10.1186/1745-6215-14-408.
113. Baumgartner H, Falk V. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal 2017; 38: 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
114. Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1988; 82 (2): 203-8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00315-4.
115. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, et al. Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. Am Heart J 1997; 133 (1): 60-3. DOI:10.1016/S0002-8703(97)70248-5.
116. Mueller GC, Stierle L, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β-blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. Heart 2014; 100: 214-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304946.
117. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1995; 75 (2): 157-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)80066-1.
118. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. Int J Cardiol 2007; 114: 303-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.116.
119. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, et al. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. Cardiology in the Young 2013; 23: 568-81. DOI: 10.1017/S1047951112001412.
120. Lu H, Rateri DL, Cassis LA, et al. The role of the renin–angiotensin system in aortic aneurysmal diseases. Curr Hypertens Rep 2008; 10: 99-106. PMCID: PMC2846534. NIHMSID: NIHMS140855.
121. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an at1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006; 312: 117-21. DOI: 10.1126/science.1124287.
122. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update; Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease-Part II. Can J Cardiol 2001; 17: 1029-50. PMID: 11694894.
123. Aalberts JJJ. Marfan syndrome and related connective tissue disorders Cardiological and genetic aspects 2014, 132 p.
124. Aalberts JJJ, Waterbolk TW. Prophylactic aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: 10 years' experience with a protocol based on body surface area Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34: 589-94. ISBN: 978-90-367-6779-8.
125. Kim EK, Choi SH, Sung K. Aortic diameter predicts acute type A aortic dissection in patients with Marfan syndrome but not in patients without Marfan syndrome The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014; 147 (5): 1505-10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.025.
126. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J. 2001; 22: 1642-81. DOI: 10.1053/euhj.2001.2782.
127. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 841-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.084.
128. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. Heart Journal 2010; 31: 2915-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq249.
129. Legget ME, Unger TA, et al. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. Heart 1996; 75: 389-95. DOI: 10.1136/hrt.75.4.389.
130. Ågg B, Benke K. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome BMC Cardiovascular Disorders 2014; 14: 47. DOI: 10.1186/1471-2261-14-47.